

心臓再同期療法は呼気中一酸化窒素濃度を改善するか

Does Cardiac Resynchronization Therapy Improve Nitric Oxide Concentration in Exhaled Gas ?

平辻 知也
 安達 仁
 磯部 直樹
 多田 浩
 外山 卓二
 内藤 滋人
 星崎 洋
 大島 茂
 谷口 興一

Tomoya HIRATSUJI, MD
 Hitoshi ADACHI, MD
 Naoki ISOBE, MD
 Hiroshi TADA, MD
 Takuji TOYAMA, MD, FJCC
 Shigeto NAITO, MD
 Hiroshi HOSHIZAKI, MD, FJCC
 Shigeru OSHIMA, MD, FJCC
 Koichi TANIGUCHI, MD,

Abstract

Objectives. Cardiac resynchronization therapy (CRT) is widely known to improve cardiac function in patients with chronic heart failure, especially those with increased intraventricular conduction delay. However, whether vascular endothelial cell function is improved remains unknown. Capability of nitric oxide (NO) production is a good marker to evaluate endothelial cell function. Therefore, NO output was measured in exhaled air in patients with chronic heart failure after CRT.

Methods. Six patients with chronic heart failure and dilated cardiomyopathy (mean age 62.0 ± 11.3 years, left ventricular ejection fraction $22.8 \pm 11.6\%$) received CRT. Pacing leads were lodged at the right atrium, the apex of the right ventricle and at the mid portion of the postero-lateral branch of the coronary sinus. One month after CRT, endtidal NO concentration was evaluated with and without pacing using the chemiluminescence method.

Results. Left ventricular ejection fraction improved from 22.8% to 28.8% after the procedure. Endtidal NO was significantly ($p = 0.038$) increased from $64.7 - 13.2$ ppb without pacing to $69.1 - 14.1$ ppb with pacing. Respiratory rate (with pacing: $19.7 - 5.7$ n/min, without pacing: $20.3 - 4.8$ n/min), tidal volume (with pacing: $523.2 - 122.7$ ml, without pacing: $516.2 - 160.3$ ml) and minute ventilation were not changed.

Conclusions. CRT did not affect respiratory rate, tidal volume or minute ventilation, so increased endtidal NO did not result from enhanced production from tracheal and/or bronchial epithelial cells. Therefore, endtidal NO increased because chronic heart failure increased pulmonary perfusion and so raised vascular shear stress. CRT for patients with dilated cardiomyopathy can improve vascular endothelial cell function.

J Cardiol 2004 Jan; 43(1): 11-15

Key Words

- Cardiac pacing, artificial
- Nitric oxide
- Cardiomyopathies, dilated
- Endothelium

はじめに

血管拡張能は心不全の病態を決定する重要な因子で

ある。血管径は自律神経系とともに、さまざまな内皮細胞由来血管作動性物質により制御されている^{1,2)}。中でも一酸化窒素(nitric oxide: NO)はとくに強力な血

群馬県立心臓血管センター 循環器内科: 〒371-0004 群馬県前橋市亀泉町甲3-12

Division of Cardiology, Gunma Prefectural Cardiovascular Center, Gunma

Address for correspondence: HIRATSUJI T, MD, Division of Cardiology, Gunma Prefectural Cardiovascular Center, Kameizumi Ko 3-12, Maebashi, Gunma 371-0004

Manuscript received May 7, 2003; revised August 12, 2003; accepted September 16, 2003

管拡張能を有しているが、慢性心不全患者ではNO産生は減弱することが知られている^{3,4}。慢性心不全状態における血管内皮細胞機能の低下を反映しているものと考えられる。

1996年、Cazeauら⁵は心室内刺激伝導障害を有する重症心不全8例に対して右室と左室の両心室同時ペーシングを行い、心係数の有意な増大と肺動脈楔入圧の有意な減少を観察し、うち4例においてNew York Heart Association(NYHA)の心機能も改善したと報告した。その後、心臓再同期療法(cardiac resynchronization therapy: CRT)の心不全に対するさまざまな有効性が報告されている^{6,7}。中でもCRTによる心拍出量増大効果は最も著明な効果の一つである。この心拍出量の増大は、血流量の増加を介して血管内皮細胞に対するシアストレス(shearstress, ずり応力)を増大させ

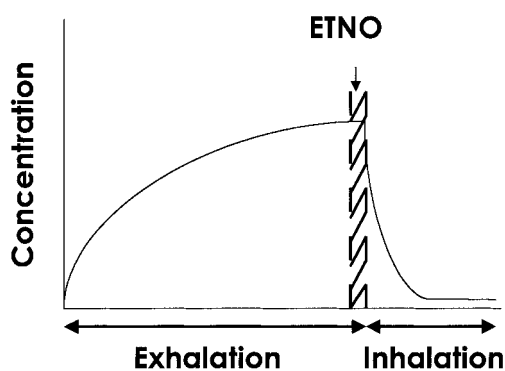


Fig. 1 Endtidal nitric oxide analysis

Nitric oxide was analysed by the chemiluminescence method. Alveolar gas is contained in the endtidal portion. Therefore, endtidal nitric oxide represents the nitric oxide in and around the alveoli. ETNO = endtidal nitric oxide.

る。シアストレスの増大はNOの産生を刺激し⁸、CRT施行後には、血管内皮細胞におけるNO産生が増加することが考えられる。

近年、化学発光法を用いて呼気ガス中のNOを測定することが可能となった⁹。Breath-by-breathに呼気ガスを採取した場合には、呼気中の終末部分、すなわち呼気終末部のガスを分析することが可能となる。呼気終末部は肺胞由来のガスであり、そこに含まれる成分は肺胞中の成分であると考えられる。したがって、NOの場合、呼気終末NOは肺胞内のNO濃度に等しいものと思われる(Fig. 1)。肺胞上皮は極めて薄く、NOが通過することは極めて容易であるため、肺胞内NOは肺血管床由来のNOが多く含まれていることが推測される。すなわち、呼気終末NOを測定することによって、肺血管床のNO産生能を推察できるものと考えられる。今回我々は、この方法を用いて、心不全患者におけるCRTが呼気中NO排出量に及ぼす影響について検討した。

対象と方法

当院でCRTを施行した拡張型心筋症患者6例を対象とした。平均年齢は 62.0 ± 11.3 歳、左室駆出率は $22.8 \pm 11.6\%$ 、拡張期左室径は 74.2 ± 11.4 mm、QRS幅は 175.8 ± 29.1 msecであった(Table 1)。

CRT施行1ヵ月後に、CRT作動時および非作動時の状態において呼気中NO測定を施行した。CRT非作動時のまま45分経過後に呼気終末NO、呼吸数、1回換気量、分時換気量を測定し、その後、CRT作動時として45分経過後に呼気終末NO、分時換気量などを測定した(Fig. 2 - A)。あるいはCRT作動時の状態のま

Table 1 Patient characteristics

Patients	Age (yr)	Sex	LVDd (mm)	Ejection fraction (%)	QRS width (msec)	MR	NYHA classification
Case 1	62	Male	92	31	160		
Case 2	50	Male	68	19	140		
Case 3	57	Female	82	17	200		
Case 4	55	Male	69	20	165	(-)	
Case 5	66	Male	74	37	220		
Case 6	82	Female	60	13	170		
Mean \pm SD	62.0 ± 11.3		74.2 ± 11.4	22.8 ± 11.6	175.8 ± 29.1		

LVDd = left ventricular end-diastolic diameter; MR = mitral regurgitation; NYHA = New York Heart Association; DCM = dilated cardiomyopathy.

ま、それらのパラメーターを測定し、その後、CRT非作動時として45分経過後に呼気ガス各指標を測定した(Fig. 2-B)。どちらの順番にするかは無作為に割り付けた。NOはSievers製NO analyzerを用いて、breath-by-breathにchemiluminescence法により求めた。分時換気量はミナト製AE-280呼気ガス分析器を用い

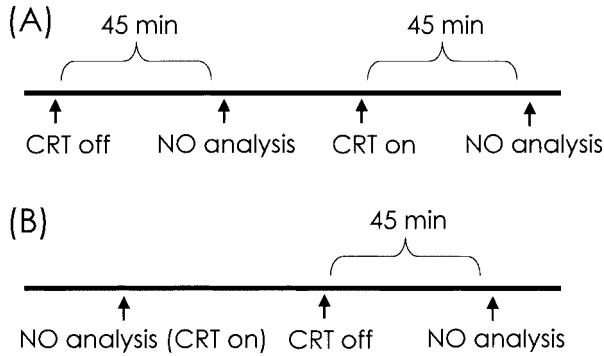


Fig. 2 Study protocol
 CRT = cardiac resynchronization therapy; NO = nitric oxide.

て、breath-by-breathにより求めた。

CRT作動時と非作動時のデータの比較には対応のないt検定を用い、2群間の比較にはt検定を用いた。データは平均±標準偏差で表した。すべての症例においてインフォームドコンセントを得た。

結 果

QRS幅は、両心室ペーシング植え込み前に比べて植え込み後には、 175.8 ± 29.1 から 134.2 ± 8.6 msecへと有意($p = 0.038$)に短縮した(Fig. 3-左)。また、左室駆出率は $22.8 \pm 9.2\%$ から $28.8 \pm 11.6\%$ と有意($p = 0.008$)に改善し(Fig. 3-右)、心拍出量も 2.93 ± 0.93 から 3.48 ± 0.77 l/minと有意($p = 0.023$)に増加した(Fig. 4-左)。

呼気終末NOはCRT非作動時では 64.7 ± 13.2 ppbであったが、CRT作動時にすると 69.1 ± 14.1 ppbと有意($p = 0.038$)に増加した(Fig. 4-右)。呼吸数、1回換気量、分時換気量は変化がみられなかった(呼吸数:

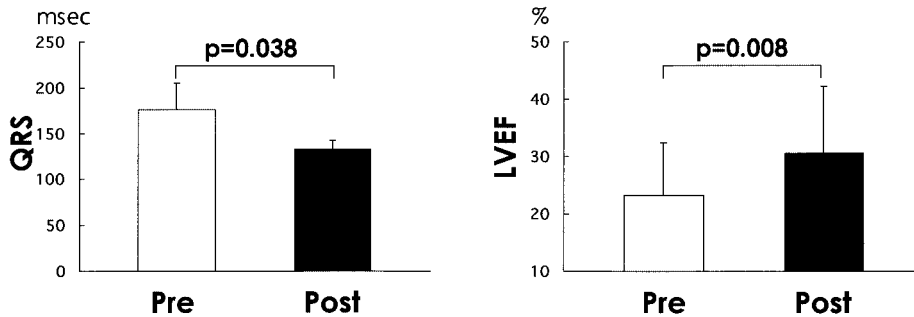


Fig. 3 Effect of cardiac resynchronization therapy on QRS width(left)and left ventricular ejection fraction(right)
 LVEF = left ventricular ejection fraction; Pre = pre-implantation of biventricular pacing; Post = post-implantation of biventricular pacing.

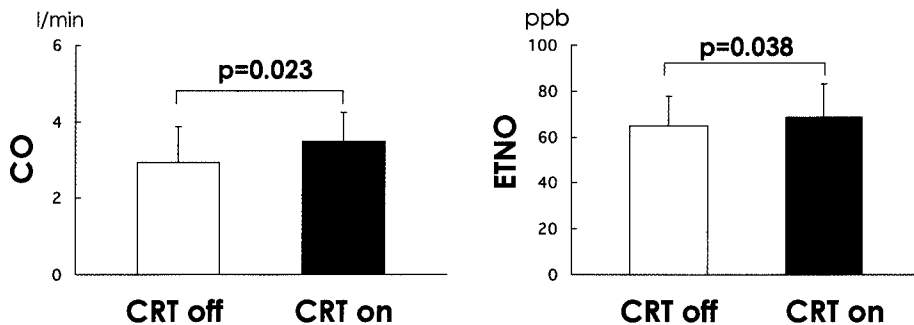


Fig. 4 Effect of cardiac resynchronization therapy on cardiac output(left)and endtidal nitric oxide concentration(right)
 CO = cardiac output. Other abbreviations as in Figs. 1, 2.

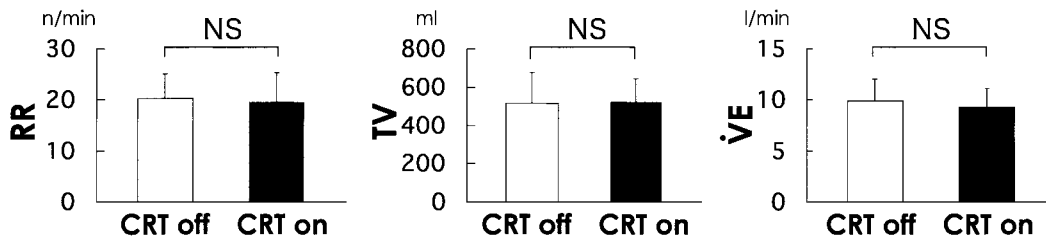


Fig. 5 Effect of cardiac resynchronization therapy on respiratory rate(left) tidal volume(middle) and minute ventilation(right)

RR = respiratory rate; TV = tidal volume; \dot{V}_E = minute ventilation. Other abbreviations as in Fig. 1.

CRT非作動時 $20.3 \pm 4.8/\text{min}$ ，作動時 $19.7 \pm 5.7/\text{min}$ ；1回換気量：CRT非作動時 $516.2 \pm 160.3\text{ml}$ ，作動時 $523.2 \pm 122.7\text{ml}$ ，分時換気量：CRT非作動時 $9.9 \pm 2.2\text{l}/\text{min}$ ，作動時 $9.3 \pm 1.8\text{l}/\text{min}$ (Fig. 5) .

考 察

今回の検討より，CRTは心不全患者の呼気終末中のNOを有意に増加させることが，初めて明らかとなった．

NOは血中ではヘモグロビンによる代謝を受けるため，寿命は数秒と極めて短い¹⁰⁾．それゆえ，採血により血中NO濃度を検討しても，肘静脈で採血をした場合，肺血管から肘静脈に血液が流入するまでに代謝を受けるため，肺血管でのNO産生を評価できているとは考えられない．特殊なカテーテルを肺動脈あるいは肺静脈に挿入して血液をサンプリングし，ただちにNO測定を行えば肺血管床由来のNOを測定できる可能性があるが，侵襲的であるため現実的ではない．一方，肺胞内NOは，肺胞から数秒で口元に到達する．気体中のNOは血中ほど代謝が速やかではないため，我々が用いた呼気終末NOは，肺胞内のNOを含んでいるものと考えられる．

鼻粘膜からのNO産生能は肺気道系や血管系由来のNO産生能の1,000倍あるとされている¹¹⁾．したがって，鼻腔を通過する呼気には鼻粘膜由来のNOが混入している可能性がある．我々はこの鼻粘膜由来のNOの混入を最小限に押さえる目的で，ノーズクリップを用いて，口呼吸のみを患者に行ってもらった．その結果，気管内挿管下にNOをサンプリングしたデータ¹²⁾と類似の値を得ることができた．すなわち，我々の測定したNOには，少なくとも鼻粘膜や上気道由来のNOは含まれていないものと思われ，下部気道以下由来の

NO濃度をほぼ正確に反映していると思われる．

ところで，鼻粘膜由来のNOを除外できても，呼気中のNOには気道粘膜および肺胞上皮周囲の血管床由来のNOが含まれている．今回サンプリングしたNOがこのいずれの由来かは明らかではない．NOはシアストレスに反応して産生される⁸⁾．しかし，今回の検討において，呼吸数，1回換気量，分時換気量がCRT作動時および非作動時で変化ないことから，呼吸パターンおよび気流速度が変化して上皮細胞由来のNOが増加した可能性は少なく，CRTの効果として肺血流量が増加し，血管内皮細胞に対するシアストレスが増加したため，血管内皮細胞由来のNOが増加した可能性が高いと考えられる．今回，CRTによりQRS幅が大幅に減少した．QRS幅の減少は，dyssynchronyの軽減を意味する．このdyssynchronyの減少が，心拍出量の増加をもたらしたものと考えられる．心拍出量が増加すると，肺血流量が増加し，肺血管内皮細胞の受けるシアストレスが増大する．その結果，肺血管内皮細胞によるNO産生が増加し，肺胞内のNO増加を導き，呼気終末NOが増加したものと考えられる．これは呼気中NOが心拍出量と相関するという以前のデータとも合致する¹³⁾．また，今回図表には示さなかったものの，CRT作動時と非作動時により心拍数は変化しなかった．しかし，心拍出量は増加したため，血管径が変化しない時点では，血流速が増加した可能性がある．このことからCRTによりシアストレスが増大した可能性が示唆される．

結 語

拡張型心筋症に対するCRTは血管内皮細胞由来の呼気中NOを増加させ，肺血管床のNO産生能を改善させた可能性が考えられる．

謝 辞

NO測定に協力していただいた土田 秀, 丸山裕子, 小林清

美, 高橋三枝子, 丸山和美氏, およびペースメーカー設定に協力いただいた中嶋 勉, 斉藤知義氏らに感謝します.

要 約

目的: 心不全に対する心臓再同期療法(CRT)が血管内皮機能を改善させるか否かについては報告がない. 肺血管内皮細胞機能の指標として呼気終末一酸化窒素(NO)濃度を測定し, CRTの効果を検討した.

方法: 対象は拡張型心筋症6例(平均年齢 62.0 ± 11.3 歳, 左室駆出率 $22.8 \pm 11.6\%$)である. 右室心尖部, 冠静脈洞, および右房に電極リードを留置し, CRTを行った. CRT施行約1ヵ月後にCRT作動時および非作動時により呼気終末NOを測定した. NOはchemiluminescence法により測定した.

結果: 左室駆出率はCRT植え込み前に比べて, 植え込み後は22.8%から28.8%へと有意に増加した. 呼気終末NOはCRT非作動時 64.7 ± 13.7 ppb, 作動時 69.1 ± 14.1 ppbと, CRTによって有意($p = 0.038$)に増加した. 呼吸数はCRT非作動時 20.3 ± 4.8 /min, 作動時 19.7 ± 5.7 /min, 1回換気量はCRT非作動時 516.2 ± 160.3 ml, 作動時 523.2 ± 122.7 mlと, ともに有意差は認められなかった. 分時換気量にもCRT作動時, 非作動時による有意差は認められなかった.

結論: 今回の検討の結果, 呼吸数, 1回換気量, 分時換気量がCRT作動時と非作動時で変化ないことから, 呼吸パターンおよび気流速度が変化して上皮細胞由来のNOが増加した可能性は少なく, CRTの効果として肺血流量が増加し, 血管内皮細胞由来のNOを増加させたものと考えられる. 拡張型心筋症に対するCRTは血管内皮機能を改善させる可能性がある.

J Cardiol 2004 Jan; 43(1): 11 - 15

文 献

- 1) Vane JR, Anggard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; **323**: 27 - 36
- 2) Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Komer PI: Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: Evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986; **73**: 615 - 621
- 3) Katz SD, Khan T, Zeballos GA, Mathew L, Potharlanka P, Knecht M, Whelan J: Decreased activity of the L-arginine-nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; **99**: 2113 - 2117
- 4) Adachi H, Nguyen PH, Belardinelli R, Hunter D, Jung T, Wasserman K: Nitric oxide production during exercise in chronic heart failure. *Am Heart J* 1997; **134**: 196 - 202
- 5) Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, Mugica J: Multisite pacing for end-stage heart failure: Early experience. *PACE* 1996; **19**: 1748 - 1757
- 6) Gras D, Mabo P, Tang T, Luttikuis O, Chatoor R, Pandersen AK, Tscheliessnigg HH, Deharo JC, Puglisi A, Silvestre J, Kimber S, Ross H, Ravazzi A, Paul V, Skehan D: Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: Preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *PACE* 1998; **21**: 2249 - 2255
- 7) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J, the MIRACLE Study Group: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1845 - 1853
- 8) Tsao PS, Lewis NP, Alpert S, Cooke JP: Exposure to shear stress alters endothelial adheiveness: Role of nitric oxide. *Circulation* 1995; **92**: 3513 - 3519
- 9) St Croix CM, Wetter TJ, Pegelow DF, Meyer KC, Dempsey JA: Assessment of nitric oxide formation during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159**: 1125 - 1133
- 10) Wennmalm A, Benthin G, Edlund A, Jungersten L, Kieler-Jensen N, Lundin S, Westfelt UN, Petersson AS, Waagstein F: Metabolism and excretion of nitric oxide in humans: An experimental and clinical study. *Circ Res* 1993; **73**: 1121 - 1127
- 11) Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylensstierna R, Lundberg JM, Alving K: Primary nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1994; **7**: 1501 - 1504
- 12) Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Knorr M, Falke KJ: Autoinhalation of nitric oxide after endogenous synthesis in nasopharynx. *Lancet* 1994; **343**: 518 - 519
- 13) Adachi H, Oshima S, Sakurai S, Toyama T, Hoshizaki H, Taniguchi K, Ito H: Nitric oxide exhalation correlates with ventilatory response to exercise in patients with heart disease. *European Journal of Heart Failure* 2003; **5**: 639 - 643